

Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Репродуктивная эндокринология. – №2 / декабрь 2011

Недостаточность лютеиновой фазы – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (меньше 11 сут) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня. Хронический стресс является одной из наиболее частых причин развития данного нарушения. Обследовано три группы женщин со стресс-индуцированным невынашиванием беременности. Группа 1 (n=35) – женщины получали лечение препаратом Циклодинон® + растительный антидепрессант зверобоя. Группа 2 (n=41) – аналогичное лечение + Дуфастон. Группа 3 (n=42) – Дуфастон в монотерапии. По результатам исследования: исходно уровень перцепции стресса у данных пациенток был достоверно выше, чем у женщин с неотягощенным репродуктивным анамнезом. У них были более низкие показатели ФСГ, ЛГ и прогестерона при повышенном уровне кортизола. Эти изменения коррелировали с уровнем личностной перцепции стресса. После 3-месячного курса лечения наилучшие результаты снижения уровня стрессового напряжения отмечены в группе 2 (сочетание антидепрессанта с Циклодиноном и Дуфастоном). Это выразилось в более быстром и значительном снижении тяжести уровня стрессового напряжения по сравнению с группами 1 и 2. Кроме того, отмечалось более значительное снижение активации стресс-реализующих систем: снижение уровня пролактина и кортизола при повышении концентрации прогестерона и нормализации циклической продукции гонадотропинов.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, комбинированная антистрессовая терапия.

Серия публикаций, подвергших критике точность диагностических критериев недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), не только не опровергла, а напротив, укрепила правомочность этого диагноза, индуцировав разработку и совершенствование малоинвазивных методик его подтверждения [1, 2]. Таким образом, на сегодняшний день мы располагаем четкими и исчерпывающими доказательствами того, что гипопункция желтого тела может лежать в основе невынашивания беременности, сниженной фертильности, аномальных маточных кровотечений, гиперпластических процессов эндометрия, заболеваний молочной железы и других дисгормональных патологий [3, 4].

Множество этиологических факторов НЛФ (рис. 1) реализуются путем общего патогенетического механизма – дефекта лютеогенеза вследствие нарушенной овуляции. Наряду с этим немаловажная роль в развитии гипопункции желтого тела принадлежит явлению преждевременного лютеолиза, обусловленного преобладанием провоспалительных цитокинов и процессов свободнорадикального окисления.

Анализируя этиологию и патогенез НЛФ, несложно отметить частую гиперактивацию стресс-реализующих систем в случае нарушения лютеогенеза (функциональная гиперпролактинемия и гиперкортизолемиа), а также наличие явлений дистресса (гипоперфузия, окислительный стресс) в случае преждевременного лютеолиза [5–7].

На сегодняшний день все большую актуальность для всех отраслей медицины приобретает проблема стресс-инду-

цированных расстройств. Антирепродуктивные эффекты стресса реализуются различными путями (рис. 2) в зависимости от индивидуальной чувствительности подверженного ему организма, длительности воздействия и силы стресс-фактора [8–10]. Наиболее распространенной формой спровоцированной стрессом патологии являются дисгормональные нарушения, в частности НЛФ менструального цикла (МЦ) [10, 11]. Как показали результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, НЛФ является первым и наиболее распространенным субклиническим проявлением стресс-индуцированного нарушения фолликулогенеза [12, 13]. В эксперименте на приматах после стрессового воздействия МЦ оставались овуляторными, но сопровождалось снижением концентрации прогестерона на 51,6%, особенно если стресс имел место в начале фолликулярной фазы. Также наблюдалось снижение пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Описанные нарушения обнаруживались в течение 3–4 МЦ и коррелировали с персистенцией постстрессовой гиперкортизолемии [12].

Несмотря на то что функциональная гиперпролактинемия является по своей сути адаптивным явлением, в условиях хронического стресса она играет роль ведущего механизма нарушения функции желтого тела. Доказано, что персистенция даже умеренно повышенных концентраций пролактина нарушает ритм секреции гонадотропных релизинг-гормонов (ГнРГ), тем самым ингибируя синтез фолликулоформирующего гормона (ФСГ) и препятствуя достижению им пиковых концентраций, что приводит к недостаточной секреции рецепторов ЛГ в клетках гранулезы и к дефекту их лютеинизации [13, 14]. Кроме того, пролактин оказывает обратный дозозависимый эффект непосредственно на синтез прогестерона с участием стероидогенного регуляторного протеина [12].

В проведенных нами ранее исследованиях была доказана доминантная роль хронического стресса в патогенезе различных форм НЛФ (таблица).

Большинство стресс-индуцированных расстройств, включая НЛФ, долгое время носят субклинический характер и привлекают к себе должное внимание врача лишь на этапе таких серьезных проявлений, как субфертильность или невынашивание беременности. Следует отметить, что на сегодняшний день термин «стресс-индуцированное невынашивание беременности» является научно обоснованным при уровне доказательности II b [15, 16].

Представленные выше данные указывают на необходимость уделять особое внимание разработке специфических подходов к коррекции стресс-индуцированных нарушений репродуктивной функции, в частности НЛФ, на этапе прегравидарной подготовки.

Важным аспектом стресс-индуцированных расстройств является модификация стиля жизни и обучение эффективным стратегиям стресс-преодолевающего поведения.

Данные литературы свидетельствуют о том, что тревожно-депрессивные черты характера лежат в основе дезадаптивного поведения. В то же время ситуативная тревожность как физиологическая реакция на стресс часто становится причиной дезадаптации [13, 16, 17]. Доказано, что уровень

тревожности напрямую влияет на активность стресс-реализующих систем. Таким образом, воздействие на тревожно-депрессивные проявления, являющиеся как чертами характера, так и следствием дистресса, представляет собой важную составляющую комплекса коррекции стресс-индуцированных расстройств.

Учитывая существенное влияние функциональной гиперпролактинемии на состояние желтого тела, патогенетически обоснованным является применение препаратов растительного происхождения, обладающих мягким допаминергическим действием (Циклодинон) [18].

Цель исследования: изучение особенностей дисгормональных нарушений при невынашивании беременности на фоне хронического стресса, разработка методов их коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первичном этапе после проверки критериев исключения в группу исследования вошли 216 участниц с идиопатическим привычным невынашиванием беременности, группу контроля составили 250 женщин с неотягощенным репродуктивным анамнезом.

Критерии исключения для группы исследования:

- структурные аномалии кариотипа у супружеской пары;
- антифосфолипидный синдром;
- изменения анатомии матки (врожденные, приобретенные: удвоение, внутриматочная перегородка, синехии, миома матки);
- нейроэндокринные синдромы, синдром поликистозных яичников, гипо/гиперфункция щитовидной железы, надпочечников; ожирение, сахарный диабет;
- опухоли гипофиза, надпочечников, щитовидной железы;
- нарушения фоллатного обмена;
- резекция одного или обоих яичников в анамнезе;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- хронический эндометрит.

Уровень индивидуальной перцепции стресса у женщин исследовали с помощью психометрических шкал PSS-14 (оценка стресса за прошедший отрезок времени) в адаптации ГУ «Институт ПАГ НАМН Украины» и PSM-25 (оценка стресса в текущее время), а также концентраций кортизола суточной мочи, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина. Состояние гормональной регуляции овариального цикла оценивали на основании ультразвукового мониторинга, динамики концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола в середине фолликулярной фазы и в перiovуляторный период, а также во второй фазе МЦ. Для оценки эффективности разработанных терапевтических схем 118 пациенток со стресс-индуцированным невынашиванием беременности были разделены на три группы. Женщины первой группы (n=35) получали только антистрессовую терапию – препарат мягкого допаминергического действия Циклодинон® и седативный препарат растительного происхождения с антидепрессантным действием гелариум гиперикум; больные второй группы (n=41) – аналогичную антистрессовую терапию в сочетании с поддержкой лютеиновой фазы (Дуфастон); пациентки третьей группы (n=42) – только поддержку лютеиновой фазы МЦ (Дуфастон). Женщины всех групп лечения были проконсультированы психотерапевтом, получили рекомендации по модификации стиля жизни и по антистрессовым стратегиям поведения. Эффективность лечения оценивали на основании уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола в ранней фолликулярной фазе и в перiovуляторный период до и после терапии, концентрацию прогестерона – через 1 и 3 мес после окончания лечения. В процессе терапии определяли также динамику индивидуальной перцепции стресса по шкале PSM-25.



Рис. 1. Причины НЛФ менструального цикла

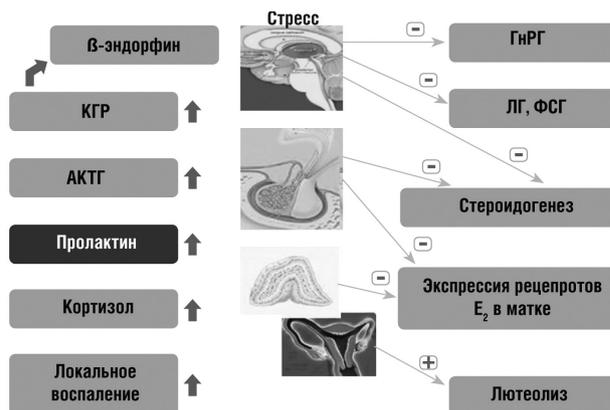


Рис. 2. Многоуровневая реализация антирепродуктивных эффектов стресса:

КРГ – кортикотропный релизинг-гормон; АКТГ – адренокортикотропный гормон; E₂ – эстрадиол

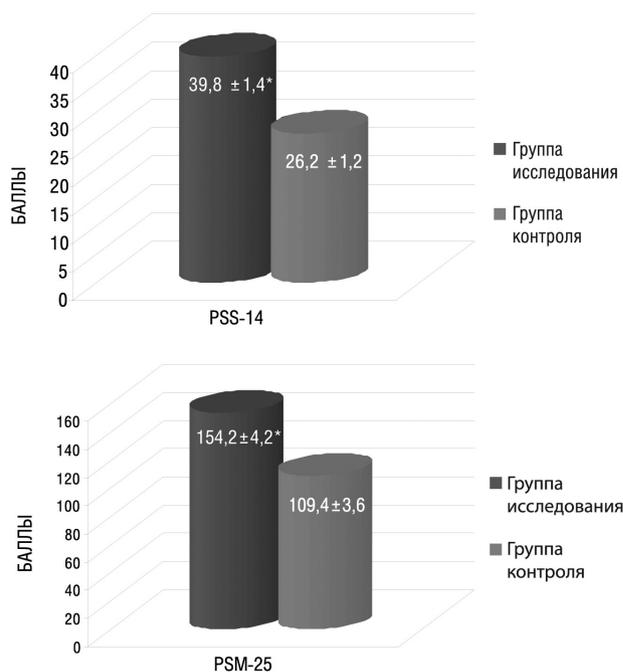


Рис. 3. Уровни индивидуальной перцепции стресса у женщин групп исследования и контроля, баллы (M±m):

* – разница достоверна относительно показателя до лечения, p<0,05

Клинико-этиопатогенетические варианты НЛФ

Показатель	Этиопатогенетический вариант НЛФ				
	Тиреоидная дисфункция	Гиперпролактинемия	Овуляторная форма поликистоза	Гипергонадотропная овариальная дисфункция	Нормогонадотропная овариальная дисфункция
Хронический стресс в анамнезе	+	++	+	+	+++
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	-	-	-	+++	-
Операции на яичниках в анамнезе	-	-	-	++/+++	-
Наличие гирсутизма			++/+++	-	-
Повышение индекса массы тела	+ / ++	-	++ / +++	-	-
УЗ-мультифолликулярная структура яичников	+	-	++ / +++	-	-
↑ базального уровня эстрогенов	-	-	++	-	-
↓ базального уровня эстрогенов	+	-	-	+++	++
↑ уровня тиреотропного гормона, антимикросомальных антител	+++	-	-	-	-
Гиперандрогения	+	+	+++	-	-
Инсулинорезистентность	-	-	+++	-	-
Гиперпролактинемия	+	+++	-	-	-
ФСГ/ЛГ > 1,3	+	-	-	+++	+
ФСГ/ЛГ > 1,5	-	-	+++	-	+
Гиперкортизолемия	-	+	-	+	++ / +++

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первичном этапе исследования уровень личностной перцепции стресса у пациенток с невынашиванием беременности был значительно выше, чем у женщин с неотягощенным репродуктивным анамнезом, и составлял соответственно: 39,8±1,4 балла по сравнению с 26,1±1,2 балла по шкале PSS-14 и 154±4,2 балла по сравнению с 109,4±3,6 балла по шкале PSM-25 (рис. 3).

Проведение УЗ-мониторинга позволило диагностировать в группе пациенток с невынашиванием беременности значительно более высокую частоту (84,3%) нарушений фолликулогенеза по сравнению с таковой по данным анамнеза (54,8%) и показателем группы контроля (24,8%) (p<0,05). Это указывает на преобладание субклинического характера стресс-индуцированных нарушений функции яичников.

К обнаруженным особенностям гормонального гомеостаза пациенток с невынашиванием беременности относятся более низкие по сравнению с группой контроля уровни ФСГ (14,6±0,4 и 18,7±1,2 мМЕ/мл соответственно), ЛГ (22,8±1,24 и 36,2±1,64 мМЕ/мл соответственно) и эстрадиола в перивуляторный период цикла, а также более высокая частота абсолютной гипопрогестеронемии во второй фазе МЦ (18% по сравнению с 3,6% соответственно) (рис. 4–6).

Описанные изменения концентраций гонадотропных и яичниковых гормонов сопровождались проявлениями гиперактивности стресс-реализующих систем. Так, средний уровень суточного кортизола в группах исследования достигал 245,36±12,06 мкг/сут, пролактина – 25,8±2,8 нг/мл, АКТГ – 20,15±2,3 пг/мл по сравнению с соответствующими показателями группы контроля – 131,69±6,2 мкг/сут, 19,68±0,6 нг/мл и 18,4±0,9 пг/мл (рис. 7).

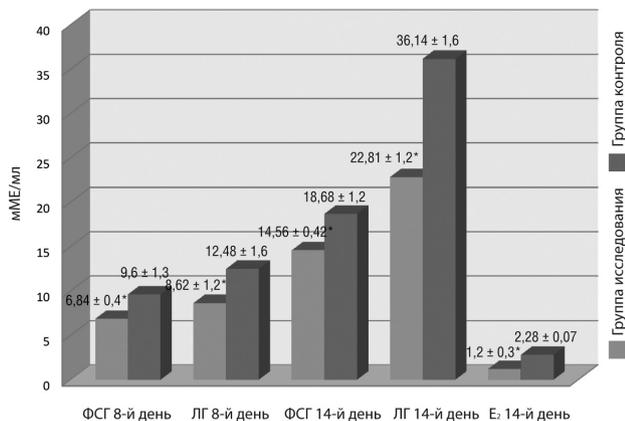


Рис. 4. Уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола у женщин групп исследования и контроля (M±m):

* – разница достоверна относительно показателя группы контроля, p<0,05

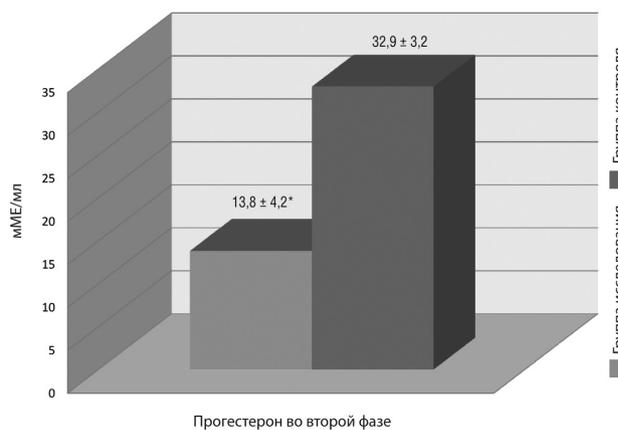


Рис. 5. Средние уровни прогестерона в середине второй фазы МЦ в группах исследования и контроля, % (M±m):

* – разница достоверна относительно показателя группы контроля, p<0,05

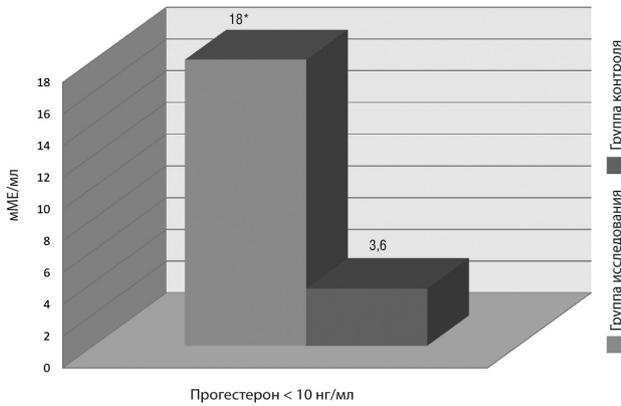


Рис. 6. Частота абсолютной гипопрогестеронемии в группах исследования и контроля, %:

* – разница достоверна относительно показателя группы контроля, $p < 0,05$

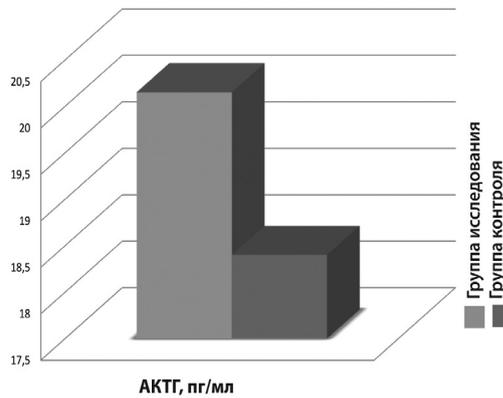


Рис. 7. Средние уровни стресс-реализующих гормонов у женщин групп исследования и контроля ($M \pm m$):

* – разница достоверна относительно показателя группы контроля, $p < 0,05$

Следует отметить наличие обратной корреляционной связи между уровнями стресс-реализующих, гонадотропных и яичниковых гормонов, подтверждающих антирепродуктивные эффекты стресса: АКТГ/ФСГ ($r = -0,72$); АКТГ/ЛГ ($r = -0,69$); пролактин/ФСГ ($r = -0,47$); пролактин/ЛГ ($r = -0,53$); пролактин/прогестерон ($r = -0,68$) (рис. 8).

При оценке эффективности разработанных схем лечения наиболее высокие результаты в отношении нормализации уровней гонадотропинов, прогестерона, а также снижения уровня индивидуальной перцепции хронического стресса, были зарегистрированы при использовании сочетания комплексной антистрессовой терапии с поддержкой лютеиновой фазы МЦ. Так, во второй группе уже после первого месяца лечения уровень стрессового напряжения перешел из категории «высокий» (166,5 балла) в категорию «средний» (148,2 балла) и продолжал прогрессивно снижаться до 106,5 балла ($p < 0,05$). В первой и третьей группах наблюдалось более медленное и менее интенсивное снижение показателей стрессового напряжения – от 170,2 и 160 до 118,8 и 132 баллов соответственно (рис. 9).

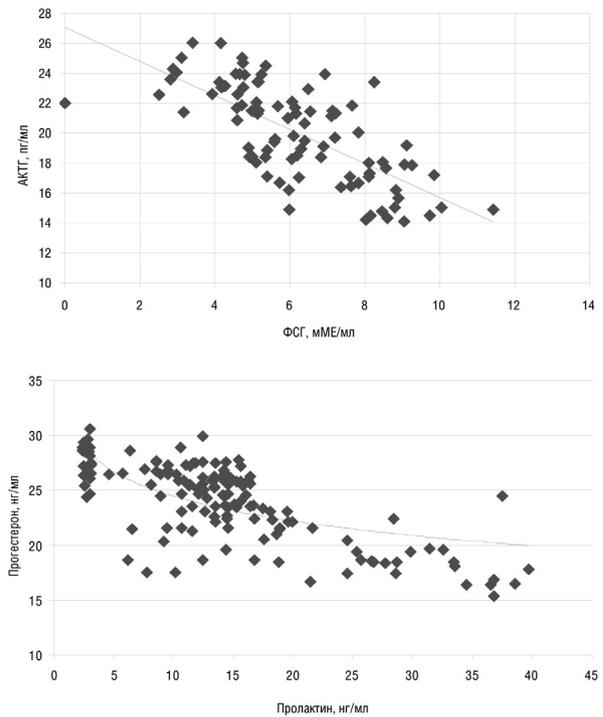


Рис. 8. Корреляционные связи стресс-реализующих гормонов с гонадотропными гормонами и половыми стероидами

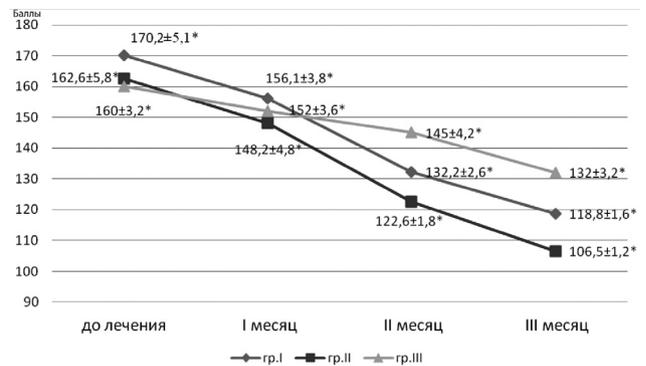


Рис. 9. Динамика снижения стрессового напряжения на фоне лечения, баллы ($M \pm m$):

* – разница достоверна относительно показателя до лечения, $p < 0,05$

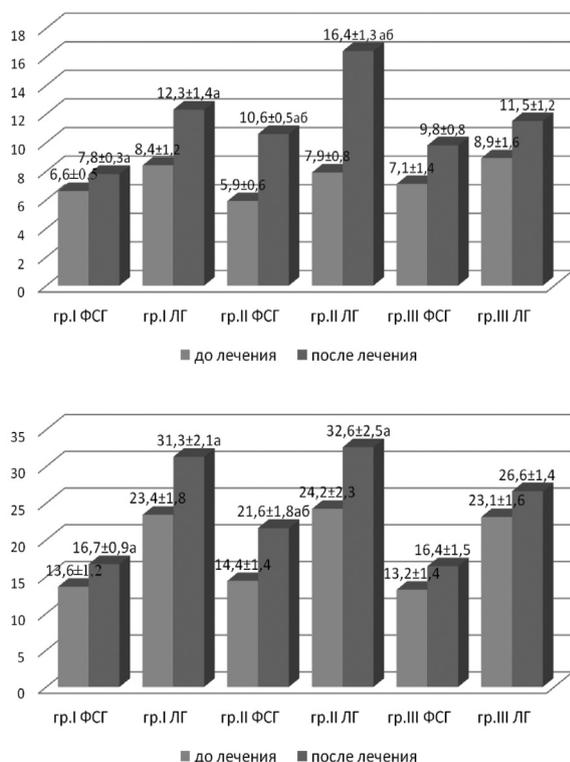


Рис. 10. Динаміка показателів гонадотропних гормонів в середині фолікулярної фази і в періовуляторний період після лікування, мМЕ/мл (M±m)

^a – різниця достовірна відносно показателя до лікування (p<0,05);
^б – різниця достовірна відносно третьої групи (p<0,05)

Повищення рівня ФСГ і ЛГ в межах фізіологічних значень спостерігалося в усіх групах лікування, однак во в другій групі показателі статистично значимо відзначилися від таких в третій групі і статистично незначимо – від показателів першої групи (рис. 10).

Наблюдаемая на фоне лікування нормалізація фолікулогенеза забезпечила формування повноцінно функціонуючого жовтого тіла. Підвищення концентрації прогестерону було зареєстровано в усіх групах лікування: в першій – від 13,8±2,5 до 26,4±2,1 нмоль/л, в третій – від 12,8±1,6 до 21,7±2,6 нмоль/л при максимальному рості во в другій групі – від 14,5±2,4 до 31,2±3,1 нмоль/л (рис. 11).

Лікування стрес-індукованої недостатності лютеїнової фази

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко

Недостатність лютеїнової фази – стан, що виявляється дефіцитом прогестерону, укороченням лютеїнової фази (менше 11 діб) і відставанням дозрівання ендометрія від фази циклу більше ніж на 2 дні. Хронічний стрес є однією з найбільш частих причин розвитку даного порушення. Обстежено три групи жінок зі стрес-індукованим невиношуванням вагітності. Група 1 (n=35) – жінки отримували лікування препаратом Циклодинон® + рослинний антидепресант звіробою. Група 2 (n=41) – аналогічне лікування + Дуфастон. Група 3 (n=42) – Дуфастон в монотерапії. За результатами дослідження: початково рівень перцепції стресу у даних пацієнток був достовірно

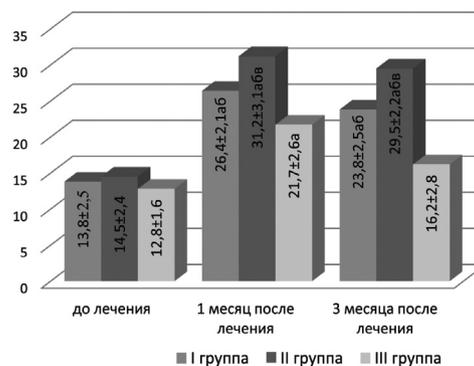


Рис. 11. Динаміка показателів прогестерону після лікування, нмоль/л (M±m)

^a – різниця достовірна відносно показателя до лікування (p<0,05);
^б – різниця достовірна відносно третьої групи (p<0,05);
^{бб} – різниця достовірна відносно першої групи (p<0,05)

ВИВОДИ

1. Рівень личностної перцепції хронічного стресу в групі жінок з рекуррентними втратами вагітності невідомої етіології суттєво перевищує відповідний показателі у жінок з нормальною репродуктивною функцією.

2. Хронічна гіперактивація стрес-реалізуючої системи є однією з частих причин овуляторних дисфункцій, зокрема НЛФ. Стрес-індуковані порушення функції яєчників можуть довгий час носити субклінічний характер.

3. Застосування комбінованої корекції, що включає вплив на функціональну гіперпролактинемію, тривожно-депресивні симптоми і гормональну підтримку лютеїнової фази, забезпечувало найбільш виражений і тривалий терапевтичний ефект як в відношенні нормалізації овуляторної функції, так і в відношенні зниження стресового напруження у жінок з стрес-індукованою НЛФ.

4. Комплексна антистресова терапія з застосуванням препаратів, що мають м'який допамінергічний ефект, є важливою складовою корекції стрес-індукованих дисгормональних порушень, зокрема НЛФ МЦ.

нижчий, ніж у жінок з необтяженим репродуктивним анамнезом. У них були також нижчі показники ФСГ, ЛГ і прогестерону при підвищеному рівні кортизолу. Ці зміни корелювали з рівнем особистісної перцепції стресу. Після 3-місячного курсу лікування найкращі результати зниження рівня стресового напруження відзначені у групі 2 (поєднання антидепресанту з Циклодиноном і Дуфастоном). Це відобразилося в більш швидкому і значному зниженні тяжкості рівня стресового напруження в порівнянні з групами 1 і 2. Крім того, зазначалося більш значне зниження активації стрес-реалізуючих систем: зниження рівня пролактину і кортизолу при підвищенні концентрації прогестерону і нормалізації циклічної продукції гонадотропінів.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, комплексна антистресова терапія.

Treatment of stress-induced luteal phase deficiency (LPD)

T. F. Tatarchuk, N. V. Cossey, T. N. Tutchenko

The luteal phase deficiency (LPD) is a condition manifested by progesterone deficiency, shortening of the luteal phase (less than 11 days) and delay endometrial maturation from the phase of the cycle more than 2 days. Chronic stress is one of the most frequent causes of development of this violation. The study involved three groups of women with stress-induced miscarriage. Group 1 (n=35) women received treatment with the drug Cyclodiene + herbal anti-depressant hyperacid. Group 2 (n=41) is a similar treatment + Duphaston. Group 3 (n=42) - Dufaston in monotherapy. According to the study the level of perception of stress in these patients was significantly higher than in

women with burdened reproductive history. They also had lower levels of FSH, LH and progesterone with an increased level of cortisol. These changes correlated with the level of personal perception of stress. After a 3-month course of treatment for best results decrease the level of stressful tension observed in group 2 (combination of an anti-depressant with Cyclodiene and Duphaston). This was reflected in faster and more significant reduction in the severity of the level of stressful tension in comparison with groups 1 and 2. In addition, there was a marginally significant decrease in the activation of stress-realizing systems: reducing the level of prolactin and cortisol with increasing concentrations of progesterone and normalization of cyclic production of gonadotropin.

Key words: luteal phase deficiency (LPD), a comprehensive anti-stress therapy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dal J. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects / Jale Dal // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 224–227.
2. Takasaki A. Luteal blood flow and luteal function / Akihisa Takasaki, Hiroshi Tamur, Ken Taniguchi // *Journal of Ovarian Research*. – 2000. – Vol. 2. – P. 1.
3. Devoto L. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles / Devoto L. // *Fertil Steril*. – 2000. – Vol. 02 (3). – P. 1067–1070.
4. Марченко Л.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса. Гинекология для практических врачей / Л.А. Марченко. – 2000. – № 5, Т. 2.
5. Булаченко О.Б. Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» / Булаченко О.В.: ДУ «ІПАГ НАМН України». – К., 2008. – 37 с.
6. Сидельникова Б.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. – М., 2005. – 303 с.
7. Чайка Б.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / Под ред. Т.Н. Деминой. – Севастополь: Вебер, 2003. – 261 с.
8. Лобода М.Б. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / М.В. Лобода, К.Д. Бабов, В.В. Стеблюк. – К., 2004. – 300 с.
9. Chrousos GP. An integrated view of the stress response and stress-related behavioral and/or somatic disorders / Chrousos GP. // Hans Selye Centennial Lecture, Proceedings of the Second World Conference on Stress. – Budapest, 2007.
10. Chatterjee A. How stress affects female reproduction: An overview / A. Chatterjee, R. Chatterjee // *Biomedical Research*. – 2000. – Vol. 20 (2). – P. 70–83.
11. Hamberger L. Luteotropic and Luteolytic Factors Regulating Human Corpus Luteum Function / L. Hamberger, B.M. Hahlin // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – Vol. 541, Issue In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproduction. – P. 485–407.
12. Татарчук Т.Ф. Оптимізація методів лікування недостаточності лютеїнової фази у жінок репродуктивного віку на фоні гіперпролактинемії / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булаченко, Т.М. Тутченко // *Здоров'я жінки*. – 2008. – № 2. – С. 90–96.
13. Тутченко Т.М. Прегравідарна підготовка жінок зі стрес-індукованим невиношуванням вагітності в анамнезі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» / Тутченко Т.М. ДУ «ІПАГ НАМН України». – К., 2010. – 20 с.
14. Endocrine Basis for Disruptive Effects of Cortisol on Preovulatory Events / Kellie M. Breen, Heather J. Billings, Elizabeth R. Wagenmaker, et al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146 (4). – P. 2107–2115.
15. Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress and female reproductive function / Chrousos GP. // *Proceedings of the 5th European Congress of Reproductive Immunology*. – Berlin, 2007.
16. Chrousos G.P. Stress and Disorders of the Stress System / Chrousos G.P. // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2000. – Vol. 5. – P. 374–381.
17. Nakamura K. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions / K. Nakamura, S. Sheps, P. Arck // *J Assist Reprod Genet*. – 2008. – Vol. 25 (2–3). – P. 47–62.
18. Сметник Б.П. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией / В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева // *Проблемы репродукции*. – 2005. – № 5. – С. 1–4.

Статья поступила в редакцию 22.04.2016